

¹³C 標識カフェイン服用後のヒト尿中代謝物の NMR による測定

五郎丸毅、柿原良枝、本屋敷敏雄、石津 隆

安定同位体と生体ガス医学応用, 2(1), 22-28 (2010)

Quantification of urinary metabolites in man after administration of ¹³C-labeled caffeine by NMR

Tsuyoshi Goromaru, Yoshie Kakihara,
Toshio Motoyashiki and Takashi Ishizu

ABSTRACT: Quantification of urinary metabolites in man after oral administration of ¹³C-labeled caffeine (CF) was examined by ¹³C-NMR spectroscopy. ¹³C-labeled CF, [1-methyl-¹³C]CF and [7-methyl-¹³C]CF, was administered at a dose of 200mg to 6 male volunteers who have normal hepatic and renal functions. CF metabolites in the urine were extracted with a mixture of chloroform and 2-propanol. NMR spectra of the urinary extracts indicated the specific resonances signals of unchanged CF and its metabolites, dimethylxanthines (13X, 17X and 37X), monomethylxanthines (1X and 7X), uric acids (137U, 13U and 17U), and 5-acethylamino-6-formylamino-3-methyluracil (AFMU). The integral signal intensity ratio of authentic ¹³C-labeled metabolites to [3-methyl-¹³C]CF (3-¹³C-CF) as an internal standard was directly proportional to the molar ratio. Similar relationship was expected to apply to other metabolites, 1X, 13U, 17U, 7X and AFMU. From the results of quantification of urinary metabolites of ¹³C-labeled CF, remarkable individual difference was observed in the urinary excretion of 1X and AFMU due to influence of N-acetyltransferase 2 (NAT2) activity. In drug metabolism study, ¹³C-NMR spectroscopy with ¹³C-tracer was useful technique for detection and quantification of the metabolites.

抄録 ¹³C 標識カフェイン (CF) 経口投与後の尿中代謝物の ¹³C-NMR による定量を検討した。¹³C 標識 CF、[1-methyl-¹³C]CF および [7-methyl-¹³C]CF の各 200mg を 6 名の肝機能および腎機能正常な男性被験者に投与した。尿中の CF 代謝物をクロロホルムおよび 2-プロパノールにより抽出した。尿抽出物の NMR スペクトルには未変化 CF および代謝物、ジメチルキサンチン類 (13X、17X および 37X)、モノメチルキサンチン類 (1X および 7X)、尿酸類 (137U、13U および 17U)、および 5-acethylamino-6-formylamino-3-methyluracil (AFMU) の特徴的な共鳴信号が認められた。¹³C 標識代謝物標品と内部標準、[3-methyl-¹³C]CF (3-¹³C-CF) との信号強度累積値の比はモル比と比例関係が認められ、この関係は他の代謝物 1X、13U、17U、7X および AFMU に対しても適用できるものと予想される。¹³C 標識 CF の尿中代謝物の定量結果では、N-アセチル転移酵素 2 (NAT2)

活性の影響による 1X および AFMU の尿排泄に著しい個人差が認められた。薬物代謝研究において、 ^{13}C トレーサーを用いた ^{13}C -NMR 法は代謝物の検索および定量に有効であることが認められた。